Nicht einzeln im Buchhandel käuflich.

Abdruck
aus dem

CENTRALBLATT

für

Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten.

Erste Abteilung:

Mediz.-hygien. Bakteriologie u. tier. Parasitenkunde.

Originale

In Verbindung mit

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Loeffler, Greifswald, **Prof. Dr. R. Pfeiffer,** Königsberg i. Pr., **Prof. Dr. M. Braun**

herausgegeben von

Prof. Dr. O. Uhlworm in Berlin W. 15, Nachodstr. 17II

XLIII. Band. 1906.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Abdruck aus dem
Centralblatt f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten.
I. Abteilung. Originale.
Herausgeg. von Prof. Dr. **O. Uhlworm** in **Berlin.** — Verlag von **Gust. Fischer** in **Jena.**
XLIII. Bd. 1906. Heft 1.

Nachdruck verboten.

Ueber das Pneumotoxin.

Von **Allan Macfadyen.**

Der Pneumococcus ist ein wichtiger Erreger verschiedener Krankheitsprozesse beim Menschen. Außerhalb seiner ätiologischen Rolle bei akuter Lobärpneumonie dringen die Pneumokokken auch in die Pleuralhöhle und in das Blut, erscheinen in den Körpersekreten und werden oft bei verschiedenen Entzündungen, z. B. bei Meningitis, Peritonitis, Pericarditis, Endocarditis, Otitis, Conjunctivitis etc. vorgefunden.

Die Virulenz des Pneumococcus ist eine variable. Die virulentesten Formen sind in akuten Entzündungsprozessen vorhanden, und diese Virulenz kann nach Passagen durch empfindliche Tiere konserviert und erhöht werden. In experimentellen Arbeiten über den Pneumococcus ist es wichtig, mit Kulturen von probierter Virulenz zu arbeiten.

Während die akuten Pneumokokkeninfektionen von Symptomen einer schweren Intoxikation begleitet sind, weiß man wenig Genaues über das spezifische Gift des Pneumococcus. Die Versuche, ein lösliches Gift aus Kulturen zu gewinnen, haben keine ermutigenden

esultate geliefert. Die toxischen Eigenschaften filtrierter Kulturen sind ering und beträchtliche Mengen nötig, um eine Wirkung in Versuchseren hervorzurufen. Die spezifische Natur solcher Gifte bleibt auch icht ganz außer Frage.

G. und F. Klemperer (1) haben in ihren sorgfältigen Versuchen ber den Pneumococcus verschiedenartige Methoden und Material enutzt. Die gewonnenen Gifte waren nicht von sehr bedeutender Kraft, bis zu 24 ccm nötig waren, um tödliche Wirkungen beim Kaninchen rvorzubringen. Diese Beobachter hielten diese Gifte für spezifisch nd benutzten sie, um ein antitoxisches Serum zu präparieren.

Die toxischen und antitoxischen Wirkungen waren aber schwach, nd man mußte auch größere Mengen der filtrierten Kulturen benutzen, m eine aktive Immunisierung der Versuchstiere zu erzielen.

Foà und Scarbone und Scabia (2) haben analoge Versuche isgeführt, ohne besonders nennenswerte Resultate erreicht zu haben.

Panes Versuche über ein lösliches Toxin waren fast negativ, so aß er der Wirkung eines Giftes bei Pneumonie wenig Bedeutung zuschrieben hat.

Mennes (3) fand, unter Benutzung hochvirulenter Pneumokokkenämme, ihre filtrierten Kulturen wenig giftig — es wirkten nur große osen von filtrierten und erhitzten Kulturen tödlich. Bouillonkulturen ach 20 Minuten langer Erhitzung bei 62° C erzeugten nach der Inktion Fieber, Gewichtsverlust und manchmal Diarrhöe — die Resultate aren aber unregelmäßig. Die behandelten Kaninchen zeigten sich in ewissen Fällen gegen tödliche Dosen des Pneumococcus resistent. ennes immunisierte auch die Ziege und das Pferd mit Kulturen und it Blut von infizierten Kaninchen. Im letzteren Fall schützte das rum gegen die lebenden Pneumokokken und gegen das Bouillontoxin, elches Fieber und Gewichtsverlust verursachte. Mennes scheint nicht it sicher tödlichen Dosen seines Toxins gearbeitet zu haben, und dies rringert den Wert seiner Resultate.

Isaeff (4) fand auch, daß sterilisierte Kulturen im allgemeinen ne schwache Toxizität zeigten, indem sie in Dosen äquivalent zu $^1/_2$ Proz. des Körpergewichtes des Kaninchens nicht tödlich waren. Auf r anderen Seite lieferte das Blut von infizierten Kaninchen ein Filtrat, xisch intravenös und manchmal tödlich bis zu 1 Proz. des Körperwichtes, d. h. ungefähr 10 ccm pro Kilogramm. Eine Dosis von ccm immunisierte Kaninchen gegen den Pneumococcus, aber icht gegen das Toxin.

Sterilisierte Bouillon und Serumkulturen in Mengen von 10—15 ccm rursachten in den Versuchstieren Fieber und Abmagerung. Isaeff m zu dem Schluß, daß „man nicht die Existenz einer antitoxischen igenschaft des Blutes von Tieren gegen den Pneumococcus vaccinert zugeben kann“. Die Toxine von Isaeff besaßen aber nicht die nügende Wirksamkeit, um diese Schlußfolgerung zu rechtfertigen.

Carnot und Fournier (5) beschreiben toxische Dialysate, welche e von Pneumokokkenkulturen bekamen, und die sie in vacuo und urch Ausfällen mit Calciumphosphat konzentrierten.

Die Antipneumokokkensera von Pane, Washbourn und Römer (6) urden durch Injektion verschiedener Pneumokokkenstämme bereitet nd schützten gegen die virulenten Pneumokokken. Für diese Sera hat an keine antitoxischen Eigenschaften beansprucht.

Die Versuche, wirksame lösliche Toxine des Pneumococcus zu

gewinnen, sind nicht sehr erfolgreich gewesen, weder haben die schriebenen Toxine als immunisierende Agentien viel Wert gezeigt, n haben die Versuche überzeugende Beweise für die Existenz eines ecl sezernierten Toxins geliefert.

Das wesentliche Pneumotoxin ist von endocellulärem Typus, und di Toxin muß deshalb hauptsächlich als der wichtigere Faktor in der n lichen Erzeugung irgend einer antitoxischen Immunität betrachtet wer

Da wenig direkte Versuche in dieser wichtigen Richtung gema worden sind, so will ich die von mir schon erzielten Resultate k mitteilen.

Der Zweck der Versuche war erstens, aus den Pneumokokk leibern ein Toxin zu bekommen, und zwar unter Benutzung der Gefr Zerkleinerungsmethode, die schon in Fällen des Typhus, der Chol und anderen pathogenen Mikroorganismen mit Erfolg benutzt wu und die ich deshalb auch hier wieder angewandt habe (7).

Die dazu benutzten Pneumokokken wurden von Menschen isol und ihre Virulenz durch Kaninchenpassagen erhöht. Die Kultu wurden unmittelbar von Kaninchen gemacht, die einer Pneumokokk septikämie erlegen waren. Das Herzblut wurde auf Nähragar in Rou Flaschen aufgestrichen. Durch dieses Verfahren erhielt man ein gu Wachstum der virulenten Pneumokokken, und nach 2—3 Tagen 37° C lieferten die Kulturen genügendes Material für jeden Versu Das Produkt wurde, nachdem die Pneumokokken zerrieben waren, $^1/_{1000}$ Kalilauge aufgenommen, dann zentrifugiert und filtriert. Im La dieser Versuche habe ich konstatiert, daß, wenn man darauf achtet, v virulente Pneumokokkenstämme zu gebrauchen, man regelmäßig a toxische Filtrate ihrer Zellsäfte bekommt. Die Stämme, welche ei Verlust an Virulenz erlitten hatten, lieferten keine Zellsäfte von beme barer Toxizität, z. B. 1 ccm intravenös und $^1/_5$ ccm intracerebral wirk nicht auf Kaninchen, und $^1/_5$, $^1/_2$ und 1 ccm töteten intraperitoneal Mä und Meerschweinchen nicht. Dagegen waren die filtrierten Zellsä von vollvirulenten Stämmen akut toxisch in den erwähnten Dosen. I Parallelismus zwischen Virulenz und Toxizität war unverkennbar u wird in den unten zitierten Versuchen weiter illustriert.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsache war ich in der Lage, ni nur toxische Zellsäfte des Pneumococcus zu bekommen, sond auch die Toxizität durch weitere Erhöhung der Virulenz des Organism zu vergrößern.

Die Toxizität wurde auf Kaninchen, Meerschweinchen und Mäu probiert. Das Meerschweinchen hat sich als ein bequemes Versuchst erwiesen. Die unten gegebenen Zahlen illustrieren die gewonnen Resultate nach 3—8 Passagen des Pneumococcus durch Kaninch

A. Filtrierte Zellsäfte des Pneumococcus frisch von Kaninchen isoliert:

Kaninchen:	1 ccm	intravenös.	Akut Diarrhöe. Tod.
„	0,5 „	„	Lebt.
„	0,2 „	intracerebral.	Tod.
Meerschweinchen:	2 „	intraperitoneal.	„
„	1 „	„	„
„	0,5 „	„	„
Maus:	1 „	„	„
„	0,5 „	„	„
„	0,3 „	„	„

B. Filtrierte Zellsäfte des Pneumococcus nach Passage durch Kaninchen:

Kaninchen:	1 ccm	intravenös.	Tod.
„	0,5 „	„	Schwer krank.
Meerschweinchen:	1 „	intraperitoneal.	Tod.
„	0,5 „	„	„
„	0,3 „	„	„
„	0,1 „	„	„

C. Filtrierte Zellsäfte des Pneumococcus nach weiteren Passagen durch Kaninchen:

Meerschweinchen:	1 ccm	intraperitoneal.	Tod.
„	0,5 „	„	„
„	0,1 „	„	„
„	0,05 „	„	„

Die toxischen Wirkungen waren von akutem Charakter, da die Tiere nach 12—18 Stunden starben.

Die Haupt-post mortem-Erscheinung war eine mehr oder weniger akute Kongestion der Lungen.

Die obigen Zellsäfte enthielten ungefähr in jedem Kubikcentimeter 5 mg fester Substanz.

Diese Versuche werden genügen, um zu beweisen, daß es möglich ist, ein wirksames Toxin aus den Leibern von virulenten Pneumokokken zu extrahieren und gleichfalls ein Toxin von viel größerer Wirksamkeit als die von früheren Beobachtern beschriebenen löslichen Gifte, indem die ermittelte tödliche Dosis des Endotoxins $^1/_4$ mg fester Substanz betrug.

Das gewonnene Endotoxin des Pneumococcus ist gegen Hitze sensitiv. Ein filtrierter Saft während 1 Stunde auf 55° C erhitzt war nicht tödlich in Dosen von 0,5 und 1 ccm, während 2 ccm erst nach 5 Tagen tödlich waren. Der nicht erhitzte Saft war in Mengen von $^1/_{20}$ ccm tödlich.

Die verlängerte Wirkung von Chloroformdampf war auch für das Endotoxin schädlich. Nach 1-stündiger Wirkung von Chloroformdampf waren 0,5, 1 und 2 ccm der filtrierten Säfte nicht tödlich, während $^1/_{20}$ ccm des ursprünglichen Materials akut toxisch war.

Die immunisierenden Versuche mit dem gewonnenen Pneumotoxin sind jetzt im Gange, und die Resultate werden in einer weiteren Mitteilung gegeben.

London, Kings College.

Literatur.

1) Klemperer, G. u. F., Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 34 u. 35.
2) Foà u. Scarbone, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. X. p. 768. — Foà u. Scabia, Ibid. Bd. XI. p. 615.
3) Mennes, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XXV. p. 413.
4) Isaeff, Annal. Pasteur. T. VII. p. 259.
5) Carnot et Fournier, Arch. méd. expér. 1900. p. 357.
6) Pane, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXI. p. 664. — Washbourn, Brit. med. Journ. 1897. p. 510. 1899. p. 1247. — Römer, Arch. f. Ophthalmol. Bd. LV. 1902.
7) Macfadyen, Centralbl. f. Bakt. etc. Orig. Bd. XLVI. Heft 2.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.